

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 小 川 寛

主論文 1 編

Haemodilution-induced Changes in Coagulation and Effects of Haemostatic Components under Flow Conditions.

British Journal of Anaesthesia 111; 1013-1023, 2013

審 査 結 果 の 要 旨

生体の止血過程において、血流は血栓形成に重要な調整因子として作用する。外科周術期には稀釈性凝固障害が主体となり止血異常が発生し、このため止血剤の投与を必要とすることも少なくない。輸血投与基準または効果判定の指標としてはプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、血漿フィブリノゲン濃度などの血漿検体を使用する一般凝固検査や、トロンボエラストメトリーなどの全血検体で測定可能な Point-of-care 装置が臨床使用されている。しかしながら、これらは非血流下で測定されることから生理的な生体環境を反映していないという欠点を有している。申請者らは、全血フローチャンバー装置をもちいて、血液希釈と凝固因子補充療法が血流下の血栓形成に及ぼす影響を検証した。

健常者検体から作成された 40%血液希釈モデルを用いた灌流実験では、血液希釈は回路内圧の変化で決定される血栓形成の開始時間と血栓成長速度を有意に延長させたが、高ずり速度環境下では低ずり速度環境下に比較してこの延長が有意に強かった。血液希釈に伴い血栓内部のトロンビン量とフィブリン量は低下していたが、特に低ずり速度環境下で産生されたフィブリン繊維は細く疎な構造を呈していた。Von Willebrand factor (vWF) 製剤は、血小板粘着能の改善を反映して、高ずり速度環境下における血栓形成を促進させた。プロトロンビン複合体制剤 (PCC) は血栓内部のトロンビン量を上昇させ、高および低ずり速度環境の両者において血栓形成を改善させた。フィブリノゲン製剤は血栓内部のフィブリン量を増加し、流路壁面の血栓形成を増加させたが、これは低ずり速度においてより明らかであった。トロンボエラストメトリーによる静的環境下では、フィブリノゲン製剤は血栓強度を改善させたが、vWF および PCC 製剤の効果は確認できなかった。心臓外科手術患者から採取された *in vivo* 稀釈検体においても、フローチャンバー装置の各測定項目は血液希釈による血栓形成減弱と凝固因子濃縮製剤による止血効果を反映していた。

以上が本論文の要旨であるが、本研究で示された流速の違いによる補充効果の変化は、静的環境下でおこなわれる従来検査法では反映できない重要な要素の一つである。外科周術期における血液希釈による各止血因子の複合的減少は複雑な病態を呈することから、単一の装置で包括的に血栓形成を評価できる体外診断装置が理想的である。また、赤血球が血管のずり応力発生の大きな要因であることから、ヘマトクリット値が大きく変動する外科手術患者においてはこの変化を反映可能な全血分析装置がより理にかなっている。これらの点において、本研究で使用された全血フローチャンバー装置は外科周術期の止血診断モニタリング装置として臨床応用できる可能性を有していることを証明した点で医学上価値ある論文と認める。

平成 29 年 2 月 16 日

審査委員 教授 的 場 聖 明 ㊞

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞